



SÉROTHÉRAPIE

DE LA

FIÈVRE TYPHOIDE

— OPSONISATION ANTITYPHOIDE —

PAR

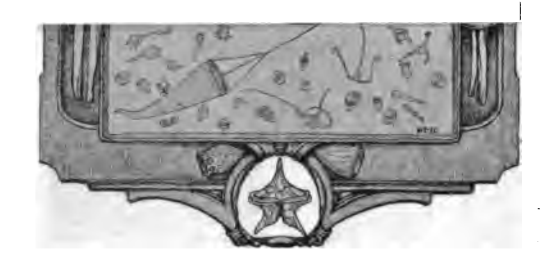
Le Professeur A. CHANTEMESSE

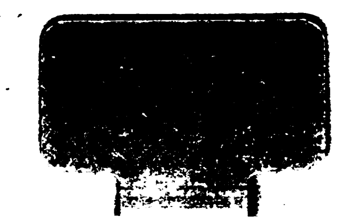
PARIS
IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL
L. MARETHEUX, Directeur
1, RUE CASSETTE, 1

1907




SEAL OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA
LET THERE BE LIGHT
1868






BOEKBINDER

SÉROTHÉRAPIE

DE LA

FIÈVRE TYPHOIDE

— OPSONISATION ANTITYPHOIDE —

PAR

Le Professeur A. CHANTEMESSE

PARIS
IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL
L. MARETHEUX, Directeur
1, RUE CASSETTE, 1

1907



SÉROTHÉRAPIE

DE LA FIÈVRE TYPHOIDE

— OPSONISATION ANTITYPHOIDE —

Depuis six ans passés (avril 1901-juillet 1907), le nombre des malades soignés dans les hôpitaux de Paris pour la fièvre typhoïde a été de 5.621, sur lesquels 960 ont succombé ; soit une mortalité de 17 p. 100.

Depuis ce temps, 1.000 malades ont été traités pour cette fièvre dans mon service de typhiques du Bastion 29 ; 43 sont morts, soit une mortalité de 4,3 p. 100.

J'utilise la même thérapeutique que la plupart de mes collègues — bains de 24 à 30 degrés — avec toutefois une exception capitale : j'ajoute à la balnéothérapie une injection de sérum antityphoïde. D'un côté, nous trouvons 17 p. 100 de mortalité, et, de l'autre, 4,3 p. 100 ; le bénéfice des vies humaines ainsi réalisé au Bastion 29 me paraît être dû, pour la plus grande part, à l'emploi du sérum antityphoïde. C'est pourquoi je vous demande la permission de vous parler de ce sérum.

Et tout d'abord, je dois vous soumettre les preuves de ce que je viens d'avancer.

I

La mortalité typhoïde dans les hôpitaux civils.

Cette mortalité ne peut être jugée que par la statistique. Mais pour être digne de créance et avoir une signification précise, la statistique — en matière de fièvre typhoïde — doit être soumise à des lois très rigoureuses.

Tous les médecins savent que les épidémies de dothiénentérie sont variables dans leur violence; que certaines d'entre elles enlèvent le tiers ou la moitié des malades, et d'autres à peine 3 à 4 p. 100: il faut donc, pour mériter créance, qu'une statistique de fièvre typhoïde porte sur un grand nombre de cas et s'étende sur plusieurs mois ou mieux sur plusieurs années. Du bien fondé de cette affirmation, je ne donnerai que deux preuves, parce qu'elles sont contrôlables et suffisantes. En 1901, l'hôpital Laënnec, à Paris (1er avril au 31 décembre), a eu 44 cas de fièvre typhoïde et une mortalité nulle; l'année suivante, le même hôpital a eu 42 cas et 11 morts. Dans mon service du Bastion 29, j'ai vu passer plusieurs fois dans les salles une série de 100 malades qui ont tous guéri. Quelle belle statistique on eût publiée en la faisant aussi partielle!

Cette première rigueur de nombre imposée à une statistique de fièvre typhoïde est donc indispensable. Il est une autre rigueur non moins nécessaire. Une statistique de cette nature doit être contrôlable, c'est-à-dire basée sur l'examen des registres officiels d'un hôpital.

Aujourd'hui, avec l'emploi des méthodes nouvelles d'examen et chez des malades qui séjournent des semaines dans un service, on ne se méprend pas sur le diagnostic de la fièvre typhoïde; d'une part, on connaît sans erreur le nombre des typhiques hospitalisés, et, d'autre part, le registre officiel, témoin brutal et véridique, indique le chiffre des décès. A une statistique de fièvre typhoïde, il faut ce nombre et il faut ce contrôle; libérée de l'un de ces tuteurs, la statistique de cette maladie pèche presque toujours par l'atténuation du pourcentage mortuaire.

Sous l'empire de ces deux conditions rigoureuses, étudions les

registres officiels des bureaux de chacun des hôpitaux d'adultes à Paris :

Mortalité pour Fièvre typhoïde dans les hôpitaux d'adultes du 1er avril 1901 au 31 juillet 1907.

ÉTABLISSEMENTS	NOMBRE des cas	NOMBRE des décès	MORTALITÉ p. 100
Hotel-Dieu	371	76	20,4
Lariboisière	677	126	18,3
Saint-Antoine	447	55	12,3
Tenon	474	71	14,9
Broussais	124	20	16,1
Boucicaut	200	28	14
Bichat	204	38	18,6
Cochin	355	54	15,2
Maison de Santé	558	118	20,7
Necker	343	62	18
Beaujon	857	119	13,8
Laënnec	278	51	18,3
La Pitié	339	76	22,4
La Charité	394	66	16,7
	5.621	960	17 p. 100

Mortalité moyenne des six dernières années : 17 p. 100.

Les résultats de cette consultation des registres d'hôpitaux d'adultes à Paris peuvent s'exprimer ainsi :

1° La mortalité a atteint 17 p. 100 sur plusieurs milliers de cas et plusieurs années consécutives;

2° Dans chaque hôpital elle a toujours dépassé 12 p. 100.

Voilà des chiffres contrôlables. Sont-ils extraordinaires et très différents de ceux que fournissent d'autres hôpitaux qui ne dépendent pas de l'Assistance publique, à Paris ou en province?

Aucunement. La statistique globale de la mortalité typhoïde dans toute la ville de Paris (les enfants compris) indique 18 p. 100.

La statistique de l'hôpital de l'Institut Pasteur, qui m'a été obligeamment fournie par le Dr Louis Martin, fournit 20 p. 100 de mortalité.

La statistique des hôpitaux de Lyon, dans ces dernières années (Dr Barjon), signale 14 1/2 p. 100. Encore l'auteur fait-il observer que sa statistique n'est pas rigoureusement exacte et n'est pas fondée sur l'examen de registres officiels. Il en fut de même à Paris, quand un médecin consciencieux, le Dr Merklen, crut pouvoir fixer, sur les souvenirs de ses collègues, le chiffre de la

mortalité typhique hospitalière à 14 1/2 p. 100; des renseignements sûrs montrent que les pertes sont plus sévères.

En regard de ces chiffres plaçons ceux que nous fournit l'examen du registre officiel du Bastion 29, seul hôpital d'adultes ou tous les malades, atteints de fièvre typhoïde contrôlée par le sero-diagnostic, sont traités systématiquement par le sérum anti-phoïde et par les bains demi-froids de 24 à 30 degrés.

De 1901 à 1907 : 1.000 premiers cas ont été traités, 43 ont succombé.

Mortalité moyenne des six dernières années : 4,3 p. 100.

Une question se pose tout d'abord : d'autres médecins ont-ils, dans des hôpitaux, utilisé ce sérum antityphoïde et quel en a été le résultat ? Je puis sur ce point donner trois renseignements : A l'Académie de Médecine (1906) le professenr Brunon (de Rouen) et le Dr Josias (de Paris) ont fait connaître les résultats qu'ils avaient obtenus dans leurs services en utilisant pendant plusieurs années chez des enfants atteints de fièvre typhoïde le sérum que j'avais mis à leur disposition. Leurs communications mentionnent que dans la période qui avait précédé et dans celle qui a suivi l'application du sérum le même traitement a été donné aux malades. Aucune autre modification ne fut apportée que l'injection de sérum.

Avant la sérothérapie, la mortalité typhique était dans leurs services de 10 à 12 p. 100; elle tomba avec le sérum de 3 à 4 p. 100.

Dr Brunon	100 cas,	3 morts.
Dr Josias.	200 cas,	8 morts.

Grâce à l'initiative du Directeur du Val-de-Grâce M. le médecin-inspecteur Delorme, à celle du Directeur du service de santé M. le médecin-inspecteur Catteau et avec l'autorisation du ministre de la Guerre M. Berteaux, la méthode a été appliquée à l'hôpital militaire du Val-de-Grâce par les médecins-majors Dopter et Sacquépée.

Le diagnostic de fièvre typhoïde fut contrôlé chaque fois par la culture du sang des malades.

90 cas . . . . 5 morts.

Dans ce même hôpital du Val-de-Grâce le chiffre de la mortalité par fièvre typhoïde avait été dans les six années précédentes de 69 décès pour 648 cas, soit une mortalité moyenne de ~~6,10~~ p. 100.
10,6

Le chiffre de la mortalité globale observée sur les malades du Bastion de 1901 à 1907 ne prend toute sa signification que lorsqu'on la compare aux statistiques annuelles observées dans le même hôpital pendant cette période. Chaque année le taux de la mortalité a oscillé autour de 4 p. 100. La première statistique que j'ai publiée (Congrès du Caire 1902) indiquait 3,7 p. 100; la seconde (Congrès de médecine de Paris 1904) donnait 4 p. 100 et la troisième (février 1906) 3,7 p. 100.

Ce taux de mortalité hospitalière extraordinairement faible, puisqu'il s'agit bien de fièvre typhoïde contrôlée par le séro-diagnostic, n'est pas nié, mais avant d'admettre que ce résultat soit dû au sérum antityphoïde, la critique a présenté cette objection capitale : l'abaissement de la mortalité n'est-il pas attribuable à l'emploi rigoureux de la rigide méthode de Brand et non au sérum? Voici ma réponse : je n'ai jamais employé les bains froids à 20 ou 22 degrés que Brand juge indispensables. Et quand la méthode de Brand avec sa rigueur implacable a été utilisée en France, dans les hôpitaux civils, par un de ses plus fervents adeptes le Dr Bouveret (de Lyon) dont personne ne discutera la compétence en matière de traitement de la fièvre typhoïde par les bains froids, elle a encore donné sur plusieurs centaines de cas traités à l'hôpital et sur plusieurs années 8 p. 100 de mortalité (fin de 1887 : 392 cas — 32 morts).

II

Modifications des symptômes.

Sous l'influence du sérum antityphoïde l'évolution de la fièvre typhoïde subit une modification qui se fait sentir dans tous les cas et qui se dessine toujours dans le même sens. D'une manière générale les courbes de température semblent calquées les unes sur les autres. L'évolution de la maladie est divisée très nettement en deux périodes : période de réaction qui suit l'injection de

sérum et ensuite période de défervescence. Dans le premier stade qui dure de quelques heures à cinq ou six jours, la fièvre ne baisse pas ou baisse peu, parfois même augmente légèrement pendant quelques heures sur la moyenne des jours précédents, puis assez brusquement la fièvre décroît, les bains deviennent moins nombreux et la défervescence commence pour se dérouler d'une manière plus ou moins rapide. Les modifications de l'état général suivent celles de la température. Pendant le stade de réaction, le malade n'a pas encore la sensation de bien-être qui se fera sentir dès le début de la seconde période, Une fois celle-ci commencée, le patient peut avoir de l'hyperthermie qui nécessite la prise de

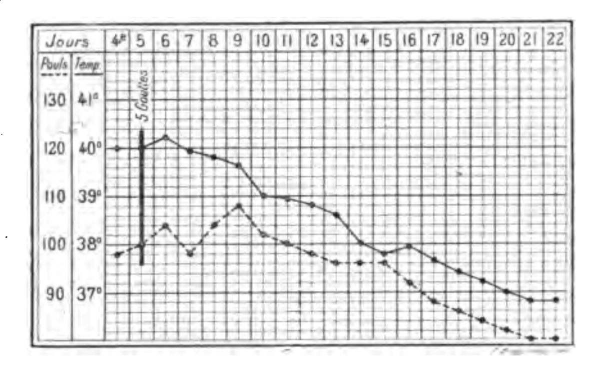


Fig. 1. — Période de réaction après le sérum.

plusieurs bains par jour, mais il se sent bien, l'appétit se réveille, il urine beaucoup. A ce moment, et souvent plus tôt, survient un phénomène très particulier qui constitue peut-être le caractère objectif le plus apparent de la fièvre typhoïde modifiée par le sérum. Je veux parler d'un changement évident dans la vaso-motricité.

Tous les médecins connaissent la physionomie si spéciale des typhiques où la pâleur et la stupeur du visage ont valu son nom à la maladie. Dans les formes graves, ce facies est caractéristique. Malgré la température centrale très élevée l'extrémité du nez, les mains, les pieds sont presque froids et les ongles un peu violacés.

Chez les malades qui ont reçu du sérum et qui ont terminé ou qui terminent leur période de réaction, souvent quelques heures après la pénétration du remède, le visage s'est profondément modifié. A la place de la pâleur du début on distingue une rougeur diffuse parfois très marquée qui donne une bonne mine inattendue; la stupeur a disparu ou s'est très atténuée; les mains ont égale-

ment rougi, particulièrement sur la face palmaire, elles ne sont plus froides mais chaudes et les ongles ont pris une teinte rosée. Cette augmentation de la vascularisation périphérique persiste jusqu'à la convalescence et c'est pourquoi les typhiques traités par le sérum ont un aspect qui surprend tous ceux qui les visitent.

La modification imprimée à l'évolution est d'autant plus favorable et frappante que le sérum est intervenu plus près du début, au moment où les appareils de défense ont encore conservé leur vigueur et peuvent réagir avec énergie sous l'influence du remède. Nous verrons plus loin dans les modifications apportées à l'appareil lymphoïde et au sang du malade la raison de ce phénomène.

Je rappelle ici que depuis six ans, je n'ai jamais perdu au Bastion 29 un malade traité par le sérum dans les sept premiers jours de sa maladie.

Lorsque le sérum intervient tardivement, — et ce qu'il faut entendre par tardivement, c'est bien plutôt la gravité des lésions déjà effectuées que la numération stricte du nombre de jours écoulés depuis l'apparition des premiers symptômes, — les résultats sont moins rapidement favorables. Le sérum ne peut faire disparaître vite ni les lésions des cellules nerveuses, ni les altérations nécrosantes des tuniques de l'intestin, quand elles sont déjà réalisées.

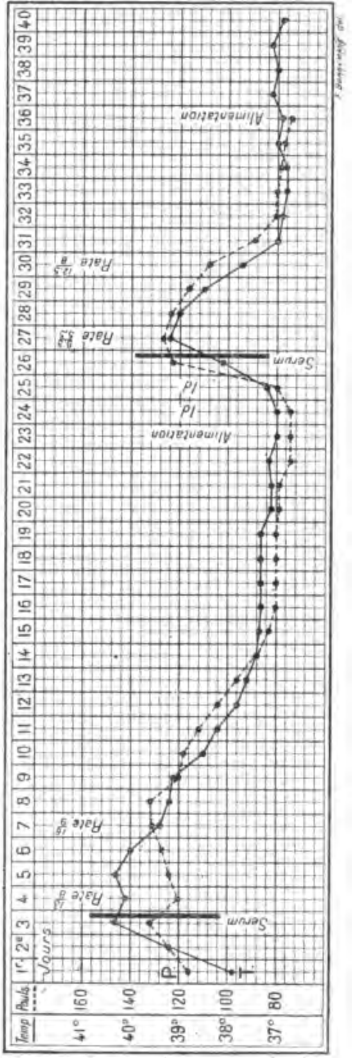


Fig. 2. — Courbe avec rechute : Deux injections. — Hypersplénomégalie après l'injection.

Quelques heures après l'injection, la pression sanguine

augmente; elle s'élève jusqu'à 12 à 15 centimètres de mercure et cette accroissement est assez marqué et persistant pour qu'il ne soit pas utile de donner dans le cours de la maladie des

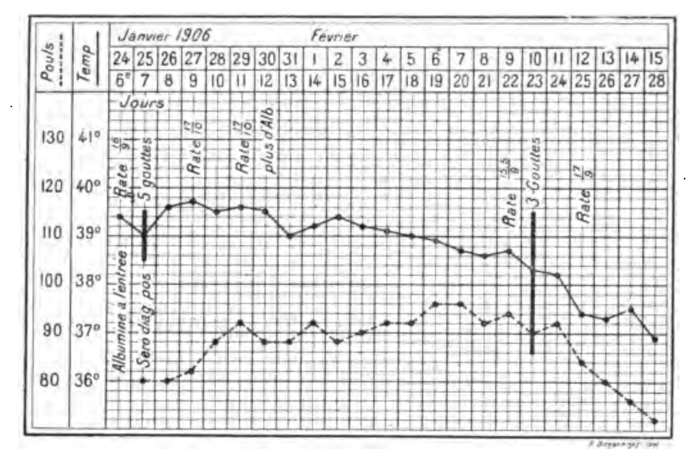


Fig. 3. — Forme traînante : Deux injections.

toniques cardiaques. C'est à titre exceptionnel et seulement chez des malades traités tardivement que nous avons recours quelquefois à des injections de spartéine.

D'ordinaire la fréquence du pouls s'abaisse en même temps que

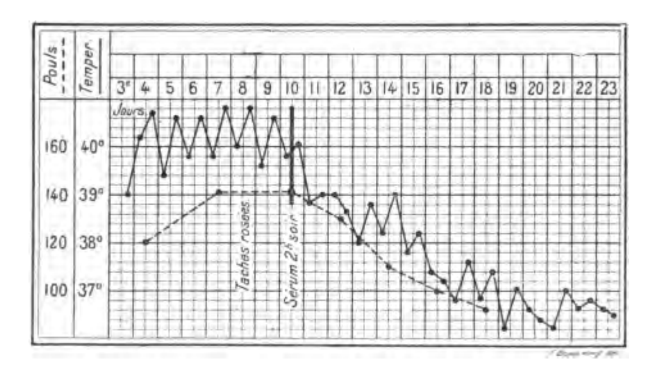


Fig. 4. — Arrêt rapide de la maladie.

la température; rarement, sauf dans les cas de réaction intense, elle s'élève passagèrement, mais cette élévation ne comporte en soi aucun pronostic mauvais, probablement à cause de l'augmentation de la pression sanguine. J'ai vu guérir beaucoup de

malades qui avaient eu 150 pulsations à la minute, chiffre considéré comme fatal par Liebermeister.

La quantité d'urine augmente beaucoup; tandis que dans la fièvre typhoïde ordinaire on ne voit la polyurie apparaître qu'au moment de la convalescence, chez les malades injectés elle se montre au bout de quelques jours, et elle atteint parfois quatre à cinq litres. Quand l'albumine existe dans l'urine avant l'injection, elle ne tarde pas à disparaître et il est rare que les malades qui n'avaient pas d'albuminurie avant la prise du sérum en aient plus tard au cours de la maladie.

Les modifications les plus importantes provoquées dans l'orga-

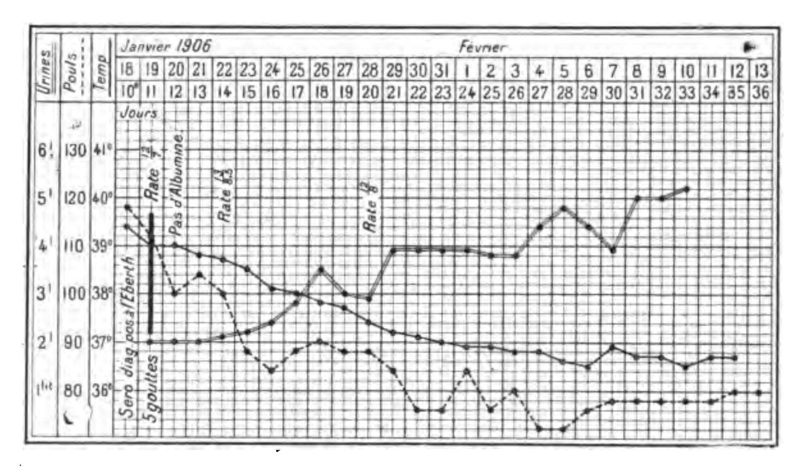
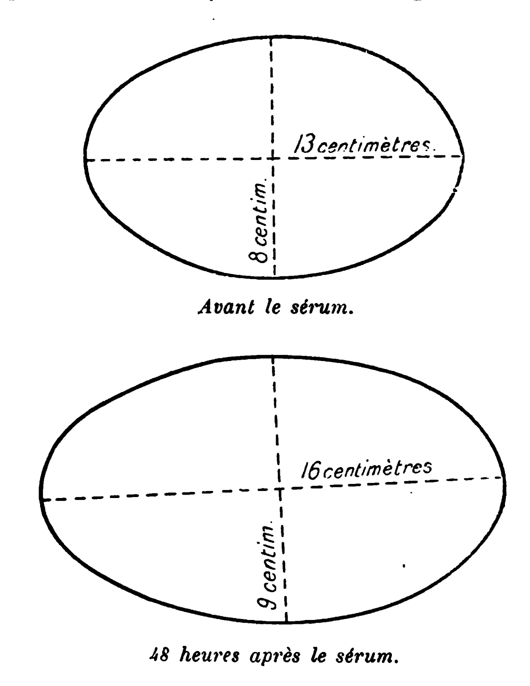


Fig. 5. — Température, pouls, urine.

nisme des typhiques par le sérum apparaissent dans les tissus où se fait la lutte contre les maladies infectieuses, c'est-à-dire dans le sang et dans les organes hématopoiétiques, tissu lymphoïde et tissu myéloïde. Dans les jours qui suivent l'injection, le nombre des leucocytes sanguins augmente dans la proportion d'un quart à un tiers, puis au bout de quelques jours revient à son chiffre normal; le nombre relatif des polynucléaires qui s'était accru très passagèrement décroît jusqu'à la convalescence, tandis que le chiffre des mononucléaires augmente dès le lendemain de l'injection, suivant une marche inverse de celle des polynucléaires neutrophiles. Les myélocytes neutrophiles dont la présence est constante chez les typhiques à la période d'état deviennent plus rares après l'injection et reprennent vite leur taux

normal qui est de un demi p. 100 environ. Par contre, le nombre des grands mononucléaires s'accroît et suit sensiblement une marche parallèle à celle des mononucléaires ordinaires. Enfin les éosinophiles qui sont toujours absents du sang des typhiques à la période d'état reparaissent rapidement, quelquefois dès le lendemain de l'injection. A ne s'en tenir qu'à l'examen des cellules sanguines, on peut conclure que les modifications survenues dans le sang des typhiques traités par la sérothérapie reproduisent avec



Avant le sérum.

48 heures après le sérum.

Fig. 6. — Surface externe de la rate mesurée au phonendoscope.

un degré d'anticipation celles que l'on observe au moment où se dessine la guérison normale. Mais si l'on poursuit plus loin l'analyse et qu'on cherche si les propriétés du sang du malade n'ont pas été modifiées dans le sens d'un accroissement de force dans leur pouvoir bactéricide, on constate de la façon la plus évidente l'exaltation sous l'influence de l'injection antityphoïde de cette propriété antimicrobienne. Le malade est devenu plus apte à détruire les bacilles qui l'avaient envahi; il s'est fait dans son sang une opsonisation antityphoïde.

Je reviendrai plus loin et avec les détails nécessaires sur ce

phénomène si important, dans lequel réside, à mon avis, le caractère essentiel de l'action du sérum antityphoïde utilisé chez mes malades. Je dois parler maintenant d'une autre constatation, étroitement reliée à celles que je viens de mentionner et qui est visible aussi dans le domaine hématopoiétique : l'hypertrophie de la rate développée en quelques heures après la pénétration du sérum antityphoïde.

Il suffit de mesurer exactement, — mensuration facile et précise avec le phonendoscope — les limites de la surface externe de la rate au niveau du flanc gauche pour constater une différence très marquée du volume de cet organe entre la période qui précède l'injection et celle qui la suit, trente-six heures à trois jours plus tard. La limite dessinée à l'aide de l'instrument permet de constater l'augmentation de un à deux centimètres dans l'étendue du diamètre transversal de l'organe et de un centimètre dans celle du diamètre vertical. Cette hypertrophie splénique ne manque jamais et elle est très manifeste. Elle est inséparable des modifications constatées dans les cellules et dans la partie liquide du sang. Je reviendrai plus loin sur son rôle en parlant de la physiologie pathologique de la sérothérapie antityphoïde.

L'action du sérum sur la courbe de la température se reconnaît pendant environ dix à douze jours; après ce laps de temps, ou bien, la convalescence se dessinant très nettement, la courbe continue à baisser jusqu'à la guérison et la durée de la maladie est courte; ou bien, dans les formes plus graves ou plus prolongées, après le dixième ou douzième jour, la défervescence reste stationnaire pendant quelques jours, la température se maintenant au-dessus de la normale, comme si le malade ne jouissait plus de l'action du remède qui avait enrayé la fièvre; puis la convalescence s'affirme complètement, à moins que se dessine une rechute. Cette rechute d'ordinaire ne dure que quelques jours, surtout quand la première atteinte a été sérieuse.

La convalescence est le plus souvent rapide, surtout chez les malades traités de bonne heure; toutefois, ceux dont la maladie a été arrêtée très vite par l'injection de sérum doivent prendre, pendant plusieurs semaines, des précautions réelles pour leur santé; car j'ai vu — d'une manière exceptionnelle — la maladie récidiver au bout de deux à trois mois, probablement par la réviviscence dans l'organisme de bacilles typhiques qui n'avaient pas été complètement détruits. Cette persistance possible des microbes

d'Eberth dans le corps des typhiques parvenus à la guérison est d'ailleurs connue ; on la constate principalement dans certaines formes d'ostéites ou de périostites post-typhiques. A ce propos, je dois signaler l'extraordinaire action d'une minime injection de sérum *loco dolenti*. On sait que ces lésions d'ostéites et de périostites typhiques jouissent d'ordinaire d'une persistance très longue et se terminent souvent par des suppurations qui exigent une intervention chirurgicale. Elles se manifestent par du gonflement et des douleurs vives, surtout nocturnes. Lorsque de telles altérations apparaissent, il suffit d'injecter au centre de la lésion, en plein dans le périoste ou l'os, une goutte de sérum antityphoïde ; en quelques heures, à la condition d'intervenir dès le début, la douleur disparaît, la tuméfaction s'affaisse et la guérison est si rapide, en deux ou trois jours, qu'on est surpris du résultat. La même thérapeutique locale agit avec autant de rapidité et d'efficacité lorsqu'il s'agit de faire dissiper une poussée d'orchite ou de mammite typhoïdique.

La faible mortalité constatée chez nos mille malades indique déjà que les complications doivent être peu fréquentes. Cependant, deux méritent d'être retenues. Sur 47 cas de mort, l'hémorragie intestinale n'est inscrite que pour le chiffre 4, et cela vraisemblablement grâce à l'emploi de l'ergotine et du chlorure de calcium, qui favorise si puissamment la coagulation du sang ; en revanche, la perforation de l'intestin compte pour 19. La question se pose de savoir dans quelle mesure la sérothérapie protège les malades d'hôpital — venus assez tardivement — contre cet accident. Pour résoudre ce problème, il faut pouvoir s'appuyer sur une statistique longue et rigoureuse qui envisage la fréquence de cette terrible complication chez les malades non traités par le sérum.

Je n'ai pu trouver dans les registres officiels des hôpitaux de Paris le nombre des perforations de l'intestin à incriminer dans les 17 p. 100 de mortalité signalés. J'ai cherché des renseignements dans la littérature étrangère, en Angleterre, en Allemagne, aux États-Unis.

Voici une statistique signalant la fréquence de la perforation intestinale dans plusieurs milliers de cas :

		CAS	PERFORATIONS intestinales
Murchisson		1.580	48
Griesinger		600	14
Curshmann (Leipzig)		1.626	36
Harte.	Montreal general Hospital	932	34
	Episcopal Hospital	1.556	34
	Pensylvania Hospital	1.793	45
Flint		73	2
	Total	8.160	213

Ainsi, d'après les auteurs précédents, dont le nom fait autorité dans l'histoire médicale et chirurgicale de la fièvre typhoïde, la fréquence de la perforation intestinale est de 2,6 p. 100 cas de dothiénentérie.

Dans ma statistique, où la mort est survenue 19 fois sur 1.000 malades, par le fait de la perforation intestinale, on peut dire que le sérum a protégé les malades contre ce terrible accident moins bien que contre les autres causes de mort. C'est que les altérations intestinales représentent les premières lésions en date dans la fièvre typhoïde, qu'elles sont déjà effectuées quand intervient le sérum et que celui-ci ne peut faire que ce qui est fait ne soit réalisé. Voilà pourquoi il faut injecter de bonne heure le sérum antityphoïde. Je n'ai jamais observé de perforation intestinale chez les malades qui ont été traités par la sérothérapie dans les sept premiers jours à partir du début de leur maladie. Cette constatation, que je ne saurais trop mettre en lumière, me paraît avoir une importance considérable.

Récemment est entré dans la thérapeutique le nucléinate de soude qui, par l'hyperleucocytose qu'il provoque, s'est montré un agent capable de provoquer une résistance énergique contre les infections péritonéales. Lorsque la perforation n'est pas trop volumineuse et le contenu de l'intestin trop diarrhéique, lorsque la plaie intestinale est placée de manière à permettre des adhérences avec les anses voisines et que, chose essentielle, le nucléinate de soude est injecté *dès le début* des douleurs abdominales, alors la séreuse péritonéale témoigne d'une résistance à l'infection qui permet des interventions chirurgicales heureuses, même faites tardivement, ou qui est susceptible de procurer une guérison spontanée, sans opération, comme je crois l'avoir observé trois ou quatre fois.

III

L'ophtalmo-diagnostic.

Une des conditions principales du succès dans la sérothérapie antityphoïde est la précocité de l'injection du sérum; on ne doit pas attendre, pour utiliser ce remède, la venue parfois trop tardive du séro-diagnostic positif; toutefois l'admirable méthode de la séro-réaction et la culture du sang restent toujours des moyens de contrôle décisifs.

Une méthode qui d'une manière plus précoce que la précédente donnerait des renseignements suffisamment précis sur le diagnostic de la fièvre typhoïde et n'exigerait pas comme celle-ci l'intervention des recherches ultérieures du laboratoire rendrait des services signalés aux médecins.

Je me suis particulièrement préoccupé de la solution de ce problème en raison de son intérêt pour l'intervention précoce de la sérothérapie.

Récemment von Pirquet et, peu de jours plus tard, Wolff-Eisner ont fait connaître la grande sensibilité de l'épiderme cutané et de la conjonctive des tuberculeux à l'action d'une minime dose de tuberculine et ont édifié, sur cette constatation, une méthode de diagnostic de la tuberculose. On s'est empressé dans le monde entier de contrôler et de vérifier leurs découvertes. En France M. Calmette a donné une bonne technique de cette recherche de l'ophtalmo-réaction à la tuberculine.

J'ai de mon côté tenté de savoir si la muqueuse oculaire des malades atteints de fièvre typhoïde témoignait à l'égard de la toxine du bacille d'Eberth une sensibilité spéciale qui pourrait être utilisée pour le diagnostic.

Cette sensibilité existe, et l'ophtalmo-diagnostic de la fièvre typhoïde est facile à rechercher et à constater.

Comme il s'agit d'un procédé de diagnostic nouveau, je vous demande la permission de vous donner quelques détails au sujet de cette méthode, de son mode d'application et de ses résultats.

Préparation du test ophtalmique. — Dans des bouteilles plates, sur une couche de gélose nourricière, du bacille typhique

virulent est ensemencé et les flacons sont portés à l'étuve pendant dix-huit à vingt heures. Au bout de ce temps, la surface de la gélose est couverte d'une culture que l'on détache, après avoir ajouté 4 ou 5 centimètres cubes d'eau stérile, et l'on verse, à l'aide d'un entonnoir, dans de gros tubes toute la masse des bacilles typhiques. Ces tubes sont chauffés au bain-marie à 60 degrés pour détruire la vitalité des microbes. On centrifuge, on décante le liquide surnageant, et on dessèche les bacilles dans le vide. On obtient ainsi une masse microbienne que l'on broie longtemps et avec soin dans un mortier d'agate, comme on le fait pour la préparation de certaine tuberculine. Soit, par exemple, 3 grammes de poudre de bacilles pesée sèche et broyée ; on facilite le broyage en ajoutant, comme l'a recommandé Besredka, 1 gramme de NaCl. Dans cette poudre broyée soigneusement, pendant deux à trois heures, on verse tout d'abord, goutte par goutte, 5 à 6 centimètres cubes d'eau distillée stérile et on continue le broyage; peu à peu on ajoute de l'eau, 100 grammes au total pour 3 grammes de poudre. La masse liquide est alors versée dans deux ou trois gros tubes que l'on porte à 60 degrés au bain-marie pendant deux heures. Les bacilles tombent au fond et le liquide surnage. On laisse deux jours le dépôt se faire, sans secousses, en chauffant tous les jours à 60 degrés pendant une demi-heure. Puis le liquide surnageant est décanté. Il est presque transparent, et s'il contient encore des flocons, on le soumet à la centrifugation. Il doit être très faiblement opalescent lorsqu'on le verse peu à peu dans une quantité d'alcool absolu dix fois plus grande. Au bout de peu de temps, dans l'alcool, se forment des nuages qu'on laisse se déposer pendant trois heures. On décante l'alcool et le coagulum qui a gagné le fond du verre est mis à sécher rapidement dans le vide. On obtient une masse jaunâtre que l'on broie finement dans un petit mortier d'agate. Lorsqu'on veut l'utiliser, on dissout cette poudre, qui renferme un peu de toxine adhérente à une substance donnant la réaction chimique de la matière albuminoïde, lentement et en broyant, à la dose de 1/3 à 1/2 milligramme pour une goutte d'eau, soit 8 à 10 milligrammes pour 1 centimètre cube d'eau, c'est-à-dire pour avoir la quantité nécessaire à la recherche de l'ophtalmo-diagnostic sur 20 personnes. La poudre ainsi préparée se conserve bien dans un flacon bouché. Le délayage de cette poudre jaunâtre dans les gouttes d'eau doit

être fait avec soin et donner un liquide opalescent, dépourvu de grumeaux. Ce liquide opalescent pourrait être recueilli dans de petites ampoules de verre contenant deux gouttes et fourni facilement aux médecins praticiens; j'ignore s'il conserverait son activité aussi longtemps que la poudre sèche.

Mode d'application. Résultats. — A l'aide d'un compte-gouttes dosé, verser une goutte de la dilution (soit un tiers à un demi-milligramme de poudre) dans le cul-de-sac conjonctival inférieur, en tournant un peu la tête du patient en dedans, pour que le liquide ne s'échappe pas de l'œil mais s'écoule vers son angle interne. Au bout de deux à trois heures, la rougeur commence avec une légère sensation de chaleur; cette rougeur s'étend à la caroncule; un peu de larmoiement et un peu d'exsudat fibrineux apparaissent. De six à dix heures après l'instillation, les phénomènes ont pris leur maximum de développement. Ils rappellent quoique plus faiblement ce qui se passe pour l'ophtalmo-réaction à la tuberculine. L'intensité de la réaction dépend de deux facteurs : d'une part, les malades, sans qu'on en connaisse la raison, n'ont pas tous la même sensibilité conjonctivale à l'égard de la toxine typhique, et d'autre part la dose de toxine instillée joue un rôle important. La quantité de poudre, celle que j'ai indiquée, étant donné ce mode de préparation de la toxine, est celle qui fait réagir les personnes atteintes de fièvre typhoïde et qui ne fait pas réagir les autres. Mais chacun sait que la toxine typhique est irritante par elle-même, et, ce qui peut être utilisé pour le diagnostic de la dothiénenterie, ce n'est pas la mise en jeu d'une spécificité totale et absolue dans l'action du remède, mais une différence dans l'intensité de la réaction : à l'égard d'une dose instillée de toxine, les typhiques et les convalescents de fièvre typhoïde font preuve d'une sensibilité beaucoup plus vive que les autres malades ou que les gens bien portants.

Le caractère vraiment essentiel de cet ophtalmo-diagnostic, celui auquel j'attache le plus de prix parce que je ne l'ai jamais vu manquer chez les vrais typhiques, consiste dans la persistance de la rougeur conjonctivale chez les malades soumis à l'épreuve. Toujours à la dose indiquée, j'ai vu chez les vrais typhiques la réaction oculaire persister longtemps sous forme de rougeur conjonctivale ou caronculaire, facile à reconnaître en abaissant avec le doigt la paupière inférieure ou en faisant mouvoir l'œil

latéralement, *et cela grâce à la comparaison avec l'œil non traité.* Le lendemain de l'instillation oculaire, souvent deux jours, parfois trois ou quatre et même six jours plus tard, l'ophtalmo-réaction reste constatable, puis se dissipe. J'ai vu même, à ma grande surprise, reparaître le quatrième ou le cinquième jour la rougeur qui s'était effacée au bout de quarante-huit heures.

Quant aux conséquences ultérieures, j'ai fait déjà plus de deux cents expériences, et je n'ai jamais constaté le moindre inconvénient.

Les résultats de mes recherches sont inscrits dans les tableaux ci-joints ; ils se résument ainsi : cinquante personnes atteintes ou convalescentes de maladies diverses et non typhoïdes n'ont présenté ni le séro, ni l'ophtalmo-diagnostic. Une seule a réagi, mais la rougeur n'était plus visible le lendemain de l'instillation ; cette femme tuberculeuse avait eu probablement la fièvre typhoïde deux ans auparavant.

Soixante-dix typhiques avérés, ayant le séro-diagnostic positif, ont eu l'ophtalmo-diagnostic également positif.

Mais voici le point intéressant de cette étude.

J'ai vu plusieurs fois, au début ou dans le cours de la fièvre typhoïde, l'ophtalmo-diagnostic donner une réaction positive, tandis que le séro-diagnostic restait négatif et ne devenait positif que plusieurs jours plus tard.

Les documents sont encore trop peu nombreux pour traiter ce point si important du diagnostic précoce de la fièvre typhoïde.

Pour éviter toute cause d'erreur, l'ophtalmo-diagnostic ne doit être recherché que sur des conjonctives apparaissant *saines et normales à l'œil nu*, et le jugement ne doit porter que sur la comparaison des deux yeux. La réaction doit être encore *très reconnaissable* au bout de vingt-quatre heures.

Il est un point que soulève cette étude. Les médecins ont l'habitude de ne considérer comme fièvre typhoïde que la maladie dont l'évolution est classique ou celle dans laquelle le sang donne la réaction positive. Les affections fébriles légères qui ne donnent pas la réaction sanguine sont regardées comme n'appartenant pas à l'infection éberthienne. Peut-être qu'un réactif sensible comme celui de l'ophtalmo-diagnostic nous montrera, par une méthode

mise à la portée de tous les praticiens, que l'infection par le bacille typhique s'étend sur un domaine plus vaste qu'on ne suppose.

Maladies ayant évolué cliniquement comme la Fièvre typhoïde.

NOMBRE DE JOURS de la maladie	SÉRO-DIAGNOSTIC positif	OPHTALMO-DIAGNOSTIC positif	ROUGEUR PERSISTANTE pendant jours
6 à 10 . . .	1.1.1	1.1.1	1.3.3
11 à 15 . . .	1.1.1.1.1.1.1.1	1.1.1.1.1.1.1.1	1.1.3.3.1.2.2.6
16 à 20 . . .	1.1.1.1.1	1.1.1.1.1	2.2 1.3.2
21 à 25 . .	1.1.1.1.1.1.1.1.1	1.1.1.1.1.1.1.1.1	2.4.2.1.1.1.3.3.2
26 à 30 . . .	1.1.1.1	1.1.1.1	1.2.1.2
31 à 35 . . .	1	1	3
36 à 40 . . .	1.1.1.1.1	1.1.1.1.1	1.4.1.2.2
41 à 55 . . .	1.1	1.1	1.3
46 à 50 . .	1	1	2
51 à 55 . . .	1.1	1.1	3.3
80.	1	1	2

Total : 41 malades.

A ce nombre de malades, il faut en ajouter 28 ayant aussi, en même temps, le séro-diagnostic et l'ophtalmo-diagnostic positifs.

Maladies ayant évolué cliniquement comme la Fièvre typhoïde.

SÉRO-DIAGNOSTIC négatif	OPHTALMO-DIAGNOSTIC positif	SÉRO-DIAGNOSTIC devenu positif
21e jour.	21e jour.	33e jour.
16e —	16e —	26e —
10e —	10e —	13e —
8e —	8e —	Hémorragie intestinale le 16e jour, séro-diagnostic positif le 17e jour.
5e —	5e —	Encore négatif le 11e jour; les deux frères de cet enfant ont en ce moment la fièvre typhoïde avec séro-diagnostic positif.
15e —	15e —	18e —
12e —	12e —	18e —
11e —	11e —	14e —

Maladies n'ayant pas évolué cliniquement comme la Fièvre typhoïde.

NOMBRE des malades	MALADIES	SÉRO-DIAGNOSTIC	OPHTALMO-DIAGNOSTIC	REMARQUES
1	Tuberculose.	—	—	
1	Bronchite.	—	—	
2	Appendicites.	—	—	
1	Hystérie.	—	—	
5	Erysipèles.	—	—	
1	Phlegmon.	—	—	
1	Zona ophtalmique.	—	—	
1	Rétrécissement mitral.	—	—	
1	Diphtérie.	—	—	
1	Embarras gastrique.	—	—	
1	Oreillons.	—	—	
30	Convalescents de scarlatine.	—	—	
2	Convalescents de rougeole.	—	—	
1	Pleurésie tuberculeuse.	—	+	Cette malade a eu, il y a deux ans, une fièvre intense qui a duré trois mois avec céphalée et diarrhée.

IV

Mode de préparation et action physiologique du sérum antityphoïde.

On sait depuis longtemps qu'en injectant des bacilles typhiques vivants ou morts sous la peau ou dans les veines des petits animaux de laboratoire, on les vaccine contre une dose de virus capable de tuer les témoins; leur sérum sanguin a acquis désormais des propriétés qui confèrent aux animaux auxquels il a été injecté une résistance considérable ou une immunité complète contre l'infection par le bacille d'Eberth. Toutefois une difficulté très grande a retardé beaucoup le progrès dans l'étude de ce sérum appliqué à la thérapeutique humaine. Les petits animaux de laboratoire n'ont pas la fièvre typhoïde humaine comme ils ont si facilement la diphtérie. Si on les inocule avec une dose

moyenne de virus typhique, ils guérissent en quelques heures; si on augmente la dose ils sont sidérés non moins rapidement. Peu de chose rappelle dans ces infections insignifiantes ou si graves des petits animaux l'évolution classique de la fièvre typhoïde humaine. Le sérum antityphoïde n'est appliqué expérimentalement que sur des animaux ou sains, ou malades seulement depuis quelques heures. Il n'y a rien, chez l'animal soumis à l'expérience, qui se rapproche même de loin de ce que nous voyons chez l'homme, c'est-à-dire de cette sensibilité au poison typhique, sensibilité faible d'abord, quand le patient commence sa maladie, plus grande dans la suite à mesure que la maladie se déroule, et qui rappelle la sensibilité des tuberculeux à l'égard de la tuberculine.

Si l'on pouvait au début de sa maladie faire détruire et solubiliser tous les bacilles typhiques contenus dans le corps d'un homme, celui-ci guérirait vite et supporterait très bien l'intoxication produite par la dissolution microbienne; si l'on procédait à cette même destruction et solubilisation des microbes typhiques chez un homme déjà fortement touché par la fièvre typhoïde, je suis convaincu que le patient succomberait en quelques heures, submergé par ce supplément d'intoxication.

Cette proposition fait comprendre que dans le traitement sérothérapique de la fièvre typhoïde, il faut agir avec prudence puisque nous avons, non l'observation animale, mais seulement l'observation humaine, pour nous guider dans cette thérapeutique.

Le sérum que j'utilise a été pris sur des chevaux qui pendant longtemps ont reçu, tantôt dans les veines une émulsion de bacilles typhiques virulents, tantôt, sous la peau, de la toxine typhoïde soluble.

J'ai fait connaître le mode de préparation de cette toxine soluble (Congrès de Madrid 1898); elle s'obtient en cultivant dans des flacons plats, dans du bouillon de rate de bœuf, au large contact de l'oxygène, des bacilles typhiques très virulents. En quarante-huit heures la culture du microbe tapisse d'un voile la surface du bouillon et la toxine s'élabore au-dessous. On la recueille au bout de sept jours dans de petits flacons, on chauffe à 55° et on centrifuge. Le liquide décanté présente les propriétés que j'ai fait connaître, et notamment une toxicité et une résistance à la chaleur que l'on a constatées ultérieurement dans l'endotoxine typhoïde. Chez le cheval les injections doivent être espacées car chacune

amène une forte élévation de température et l'immunisation des animaux est très lente. Ceux qui m'ont donné le meilleur sérum étaient en voie d'immunisation depuis plusieurs années.

Les propriétés du sérum varient un peu, suivant le temps écoulé, au moment où l'on fait la saignée, depuis la dernière injection de bacille ou de toxine.

C'est au bout de vingt jours environ que le sérum a son plus grand pouvoir préventif. J'ai fait aussi au bout de trois mois des saignées et j'ai conservé longtemps le sérum; il en est que j'utilise encore après deux et trois ans de conservation au froid, à l'abri de la lumière et de l'oxygène.

Les doses sont minimes puisque je suis arrivé avec du sérum d'animaux vaccinés depuis plusieurs années à n'utiliser que quelques gouttes pour une injection, dose suffisante cependant pour amener dans l'évolution de la maladie et dans les symptômes les modifications dont j'ai parlé.

L'action d'une injection dure environ dix jours; je fais rarement une seconde injection, sauf quand la marche de la maladie devient traînante; cette seconde injection doit être en quantité moitié moindre que la première, car elle amène parfois localement une petite tuméfaction œdémateuse qui se dissipe en quelques jours. La première injection ne produit jamais cet œdème. L'injection est faite sous la peau de la face dorsale de l'avant-bras.

Je dois maintenant analyser l'action du sérum antityphoïde sur l'animal sain et sur l'animal atteint d'infection ou d'intoxication typhique, sur l'homme normal ou non typhique et sur le malade frappé par la fièvre typhoïde.

Sur le lapin sain, le sérum injecté dans la veine de l'oreille à une dose trente à quarante fois supérieure à celle qui est utilisée chez l'homme n'amène aucune modification apparente de la santé. La courbe d'augmentation régulière du poids d'un animal de 1.800 à 2.000 grammes n'est pas sensiblement troublée.

Chez le cobaye, le sérum injecté en plein tissu cérébral à la dose de 3 à 4 gouttes dans chaque hémisphère n'entraîne aucun accident apparent immédiat, ni consécutif.

Les animaux soumis à l'infection ou à l'intoxication typhique et traités par le sérum présentent des phénomènes intéressants.

Tout d'abord, un premier fait est manifeste : les cobayes qui ont reçu sous la peau vingt-quatre heures plus tôt deux centimètres

cubes de sérum résistent à une dose de bacilles qui amène la mort des témoins. L'acte de résistance organique se dévoile avec netteté dans l'expérience suivante : Si sous la peau de l'oreille de plusieurs lapins, les uns neufs et les autres ayant reçu depuis quelques heures deux à trois centimètres cubes de sérum, on injecte une même dose de bacilles typhiques, on voit au bout de cinq à six heures que dans l'oreille des lapins témoins les microbes grouillent et pullulent en liberté, comme dans un bouillon de culture, tandis que dans l'oreille des lapins qui ont reçu le sérum l'immense majorité des bacilles est englobée par les phagocytes et subit une destruction rapide L'injection préventive du sérum qui *sensibilise* les microbes constitue donc un traitement antiinfectieux, car dans le sérum antityphoïde chauffé, on trouve encore, à la façon d'une sensibilisatrice résistant à la chaleur, une proportion importante d'opsonine.

Cette injection constitue aussi un traitement antitoxique, mais d'une manière secondaire et beaucoup moins rapide dans sa manifestation clinique. Chez l'homme, cette désintoxication antityphoïde se constate par la bonne conservation de l'état général pendant le cours de la maladie et pendant la convalescence, au point que l'aspect extérieur des malades ne ressemble pas à celui des typhiques traités par les méthodes ordinaires.

Expérimentalement, on constate aussi cette résistance aux effets de la toxine. Faisons pénétrer sous la peau d'un lapin neuf une quantité de toxine typhoïde soluble un peu inférieure à la dose mortelle; nous verrons se produire en quelques heures un amaigrissement considérable, et dans le sang nous observerons la disparition d'un très grand nombre de globules blancs, surtout des polynucléaires. Peu à peu l'animal se remettra et reviendra à son poids, mais il restera touché dans sa vitalité pendant assez longtemps, le poil se montrera terne, il tombera par places; l'aspect sera peu florissant. Si l'on pratique à un autre animal la même injection de toxine, mais après avoir pris la précaution de faire pénétrer sous la peau, deux à vingt-quatre heures auparavant, un centimètre cube de sérum, l'animal sera peu malade, maigrira peu et la destruction des leucocytes restera minime. Le sang d'un lapin traité préventivement par le sérum se comporte sous l'effort de la toxine comme le sang d'un lapin qui est déjà immunisé par des doses faibles et répétées de toxine. Par cette injection de sérum, l'animal a acquis le pouvoir

de supporter sans périr une dose de poison qui, en trente-six heures, provoque la mort d'un témoin.

Si l'on injecte ensemble et séparément sérum et toxine, l'action de cette dernière sur le sang se fait sentir presque avec autant de violence que si on avait injecté la toxine seule; mais la réaction leucocytaire de défense est plus rapide et plus intense que chez les animaux qui n'ont pas reçu de sérum. Les polynucléaires surtout reparaissent dans le sang plus rapidement, et en plus grand nombre.

Si l'injection de sérum intervient trop tard après le début de l'intoxication et que celle-ci soit forte, la réaction favorable est comme inhibée et ne se produit pas. Enfin, l'effet de l'injection de sérum dure longtemps; les animaux qui ont reçu du sérum depuis six à sept jours témoignent encore d'une puissance de résistance très grande contre l'injection éventuelle de toxine. De ces faits, découle l'indication d'injecter le sérum aussi près que possible du début de l'infection.

Pour bien saisir le mécanisme de l'influence sérothérapique, il faut examiner, indépendamment des propriétés acquises par le sang et le sérum, la rate et la moelle des os des animaux en expérience. La différence entre les organes des animaux traités et des témoins est si grande qu'elle se traduit sur les coupes histologiques, même à l'œil nu. La rate et la moelle des os des lapins qui n'ont reçu que la toxine présentent, au bout de quelques heures, une congestion sanguine extrêmement intense; les appareils lymphoïdes (corpuscules de la rate) et les travées du tissu médullaire témoignent d'une réaction légère et pénible. La rate et la moelle des os des animaux qui ont reçu le sérum et la toxine sont tout autant tuméfiés, mais la tuméfaction n'est pas causée par une congestion sanguine; elle est sous la dépendance d'une énorme hypertrophie du tissu lymphoïde et myéloïde. Les corpuscules spléniques sont augmentés de volume, chargés de cellules lymphatiques, que l'on trouve en grand nombre dans les cordons de Billroth. Les travées du tissu médullaire sont aussi en reviviscence active; la graisse est résorbée et les travées sont farcies d'un grand nombre de cellules jeunes à protoplasma généralement basophile.

Nous voici parvenus au point culminant de cette étude de sérothérapie antityphoïde humaine. Jusqu'ici nous avons pu en juger

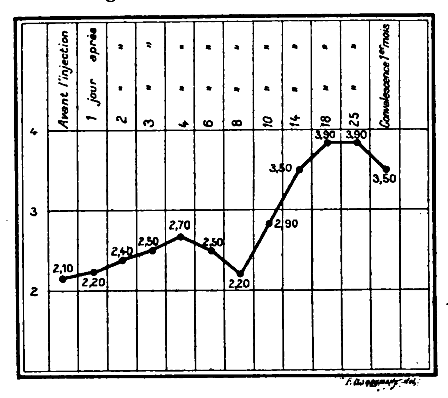
les résultats par la statistique globale et par les modifications des symptômes morbides; nous allons pénétrer dans l'étude de quelques-uns des phénomènes les plus importants de la physiologie pathologique.

Les réactions provoquées par l'injection de sérum chez l'animal sain et chez l'animal envahi par le bacille typhique se manifestent-elles d'une manière très analogue chez l'homme sain et chez l'homme atteint de fièvre typhoïde? Assurément. L'hypersplénomégalie qui s'installe en quelques heures chez l'individu traité par le sérum est très facilement constatée à l'aide du phonendoscope et, lorsque l'occasion se présente de faire une vérification anatomique, à l'autopsie, on retrouve dans la rate humaine les modifications signalées dans la rate des animaux : la fermeté du tissu, l'hypertrophie des follicules lymphatiques et la diminution de la congestion sanguine.

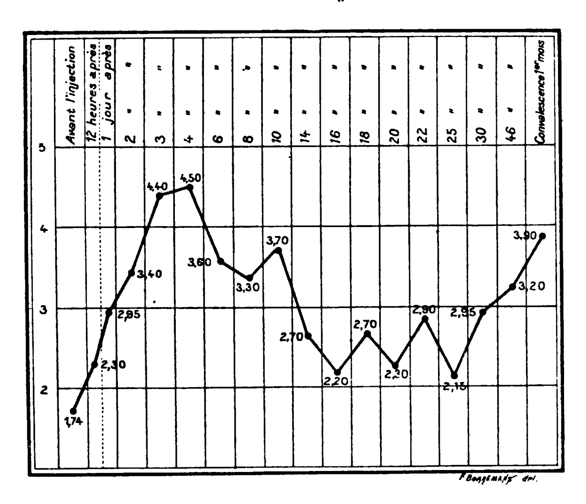
Chez l'homme typhique, sous l'influence du sérum, l'activité des globules blancs à englober et à détruire les bacilles d'Eberth se montre exaltée comme on le constate chez l'animal. Cette puissance nouvelle est-elle due à une propriété acquise par les globules blancs ou à une modification des humeurs, à un état bactéricide dans le sens très général où l'entendaient Bouchard et son école? On sait qu'en 1895, dans une expérience célèbre faite *in vitro*, Denys (de Louvain) et Leclef ont montré que lorsqu'on plaçait en contact des globules blancs normaux et des streptocoques et qu'on ajoutait au mélange du sérum d'animal neuf ou du sérum de vacciné, les résultats de l'englobement et de la phagocytose étaient très différents dans le premier et dans le second cas. Pour faire détruire les microbes le sérum de vacciné témoignait d'un pouvoir incontestable que les uns attribuaient à la stimulation des leucocytes et les autres à l'atténuation des microbes. En renouvelant, en variant et en modifiant d'une manière heureuse cette expérience, Wright et ses élèves ont eu le mérite d'étudier avec soin ce phénomène et de spécifier sous le nom d'opsonine cette propriété d'activer la phagocytose, acquise par le sérum dans les organismes immunisés ou en voie d'immunisation.

Eh bien, le phénomène créé dans le corps du malade atteint de fièvre typhoïde par l'injection du sérum antityphoïde est un phénomène d'opsonisation. Le sang de ces malades qui dans les formes graves ne se défendait pas ou se défendait mal peut désormais se défendre mieux, englober par ses leucocytes un grand

nombre de bacilles et les détruire, et parfois même les détruire en si grand nombre que cette désinfection à l'intérieur crée le danger d'une surcharge précipitée et excessive de détritus microbiens dans le sang.



Forme bénigne.



Forme grave.

Fig. 7. — Courbes des index opsoniques, au cours de la fièvre typhoïde traitée par la sérothérapie.

Pour donner la preuve de ce mécanisme défensif, il suffit de dresser chaque jour chez les malades soumis à la sérothérapie la courbe des index opsoniques prélevés dans les diverses formes cliniques de la fièvre typhoïde.

Avec la collaboration de mon interne M. Milhit, j'ai suivi chez

un grand nombre de malades la marche du développement des opsonines et nos observations se résument dans les deux schémas ci-dessus de courbes d'index opsoniques. L'index opsonique mesuré par la méthode de Wright est le rapport entre le pouvoir (d'englober les bacilles typhiques) dont jouissent les globules blancs humains actionnés par un sérum normal humain et le pouvoir dont ces mêmes globules blancs humains sont revêtus quand ils reçoivent l'impulsion d'un sang de typhique, soit avant, soit après l'injection de sérum.

On voit sur ces figures que la courbe des index opsoniques est un peu variable suivant qu'il s'agit de forme légère ou de forme grave de la maladie. La courbe de la forme bénigne montre que, déjà avant l'intervention du sérum thérapeutique, l'index opsonique est assez élevé, 2,10 (la normale étant aux environs de l'unité). Dès le lendemain de l'injection l'index opsonique augmente; il atteint un point élevé le quatrième jour; la phagocytose se fait alors assez énergiquement, puis l'index baisse un peu, à mesure que le sérum injecté est éliminé, et bientôt la défervescence se dessine, tandis que le sérum du malade contient de plus en plus des opsonines. Quand la convalescence est bien franche, l'index opsonique reste encore élevé pendant le premier mois après la guérison. Quand la convalescence est traînante pour une raison quelconque (troubles digestifs, tuberculose latente, etc.), l'index opsonique marque un chiffre plus faible.

La courbe des index opsoniques dans les formes graves montre d'abord un index faible avant l'injection; l'individu se défend médiocrement; puis, après le sérum, dans les trois à quatre jours suivants, une élévation brusque et intense du chiffre de ces index. Il doit se faire à ce moment une destruction intense de bacilles, destruction qui jette dans la circulation d'un malade déjà intoxiqué par la fièvre typhoïde de nouveaux produits toxiques de bacilles. Devant cette surcharge de toxicité, le malade réagit par la période fébrile dite de réaction; d'où se conçoit la nécessité de modérer, dans les formes graves, cette rapide destruction bacillaire, et n'injecter que de faibles doses de sérum à ces derniers malades.

Du quatrième au douzième jour après l'injection, à mesure que l'action du sérum s'élimine, on voit la courbe des index s'abaisser tout en restant cependant très supérieure au chiffre des opsonines constaté avant l'injection. Puis, dans ces formes graves où la

maladie se prolonge un peu, on voit cette courbe des index osciller jusqu'à la convalescence autour d'une ligne à peu près horizontale; mais, phénomène capital et qui explique que les malades, tout en conservant de la fièvre, se défendent bien, ne sont nullement en danger et conservent une mine relativement florissante, les index opsoniques restent toujours assez élevés; la phagocytose se fait bien, la résistance est organisée; enfin arrive l'ascension finale de la courbe opsonique à l'aurore de la guérison.

Les phénomènes opsoniques apparus dans le sang des malades traités par le sérum ne prennent toute leur signification que lorsqu'on compare entre elles, que l'on superpose pour ainsi dire, les modifications survenues dans le sang, dans les organes hématopoiétiques, et dans les courbes thermiques. Alors les effets produits par la sérothérapie antityphoïde et les réactions constatées dans la physiologie pathologique de la maladie modifiée se dessinent avec une netteté suffisante pour qu'on puisse émettre, sur leurs rapports réciproques, une hypothèse fondée sur des observations expérimentales et cliniques; la voici : sous l'influence du sérum antityphoïde — sérum qui, même chauffé, contient des opsonines — il se fait dans l'organisme du malade — peut-être par un phénomène d'opothérapie — une excitation des appareils lymphoïdes, myéloïdes et sanguins, appareils qui ont déjà ressenti eux-mêmes les effets de l'intoxication. L'hyperactivité provoquée dans ces organes fait naître des opsonines qui arrivent en grand nombre dans le sang; les bacilles sont happés et détruits. Dans les formes bénignes la secousse donnée aux appareils fabricants d'opsonines n'est pas très considérable et le sérum amène une perturbation utile, mais modérée. Dans les formes graves, la secousse produite par le sérum est plus violente, plus utile aussi, mais à condition d'être ménagée. La conduite à tenir par le clinicien s'éclaire à la lecture de ces courbes des index opsoniques.

Il faut craindre, en effet, de donner une secousse trop forte aux malades; on risquerait d'inhiber la production des opsonines. Lorsque l'état s'aggrave, par exemple à la suite d'une perforation intestinale, la courbe des index opsoniques descend chaque jour jusqu'à l'agonie.

Les observations que je viens de faire connaître me permettent de donner aujourd'hui l'explication de faits que j'avais signalés dans des communications précédentes à propos de la sérothérapie

et dont la nature n'avait pas été bien comprise. En 1901, j'avais émis cette hypothèse (*Presse médicale*) : « Il se fait sous l'influence du médicament une destruction rapide d'un très grand nombre de microbes et leur multitude jette dans la circulation des substances pyrétogènes plus ou moins abondantes. »

Il suffit de comparer la courbe des opsonines à celle des températures pour voir qu'après le sérum la période de réaction fébrile suit la période d'opsonisation maxima et qu'elle en est la traduction légitime. Si, dans les derniers jours de la maladie et au moment de la convalescence, l'augmentation du chiffre des opsonines ne fait pas apparaître la fièvre, c'est qu'à ce moment il n'y a plus ou peu de bacilles à détruire.

En 1902 (Congrès du Caire), je disais : « plus le malade est malade et plus faible doit être la dose de sérum injecté ». Cette observation avait à cette époque paru étrange, étant donné les notions classiques au sujet de la sérothérapie antidiphtérique et au sujet de l'utilité des doses massives dans les états diphtériques graves. Aujourd'hui l'étude de la courbe des opsonines explique et justifie cette prudence en matière de sérothérapie antityphoïde.

Enfin, on a émis cette critique : « Si le sérum est vraiment un médicament actif dans la fièvre typhoïde, pourquoi continuer à employer les bains froids qui sont si douloureux à supporter ? »

A cette objection, on peut répondre : pour faire supporter dans les formes graves la réaction produite par la destruction microbienne rapide, les bains froids ou frais sont éminemment utiles ; et ces bains, collaborateurs de la sérothérapie, ne pourront être supprimés que lorsqu'on possédera un sérum d'une puissance antitoxique très considérable.

Le sérum antityphoïde n'est donc pas un médicament qui suffit à tout, mais c'est un médicament d'une grande puissance et dont il faut savoir se servir. Un regard jeté sur la courbe des opsonines suffit à en donner la conviction. Ce remède a un avantage exceptionnel sur tous les autres; il aide sûrement et énergiquement les cellules du corps à détruire les microbes de la fièvre typhoïde. Quel est l'autre matière pharmacodynamique en qui on puisse de bonne foi reconnaître un tel privilège? Grâce à ce sérum, dans divers services hospitaliers, on a obtenu une mortalité typhoïde extraordinairement basse.

Dans ma communication au Congrès du Caire en 1902, j'avais écrit cette phrase :

« Par l'addition de sérum antityphoïde à l'hydrothérapie, j'estime que la mortalité par fièvre typhoïde doit tomber à 4 ou 5 p. 100. »

Cinq ans se sont écoulés; le nombre des cas traités à l'hôpital est devenu beaucoup plus considérable, et je n'ai rien à changer à cette proposition.

Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette. — 17590.



